

Aus der II. Chirurgischen Abteilung des Bürgerspitals Basel
Chefarzt: Prof. Dr. H. Heusser

Behandlung von Thrombose und Embolie mit Thrombocid

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

WALTER HAUSER

von Basel und Näfels

Bern 1952

DRUCK: HALLWAG BERN

*Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Prof. Heusser;*

Tag der Promotion: 1. März 1952

*Ich möchte an dieser Stelle Herrn Prof. Heusser für die Ueber-
lassung des Themas sowie für seine freundliche Unterstützung
meinen herzlichsten Dank aussprechen.*



Aus der II. Chirurgischen Abteilung des Bürgerspitals Basel
(Chefarzt: Prof. Dr. H. Heusser)

Behandlung von Thrombose und Embolie mit Thrombocid

Von Walter Hauser

Die Erfolge der modernen Chirurgie werden immer noch getrübt durch das Auftreten gefährlicher postoperativer Ereignisse; am häufigsten durch *Schock*, *Pneumonie* und *Thromboembolie*.

Im letzten Jahrzehnt konnte dank sorgfältiger präoperativer Vorbereitung und vor allem verbesserter Narkosetechnik die Schockgefahr wesentlich vermindert werden, während der postoperativen Pneumonie seit der Einführung der Sulfonamide und Antibiotika wirkungsvoll begegnet, ja sogar durch deren prophylaktische Anwendung das Eintreten einer Infektion verhindert werden kann.

Die 3. der obenerwähnten Komplikationen, die Thromboembolie, ist leider immer noch die Crux jedes Chirurgen, wenn auch durch das Aufkommen der *Antikoagulantien* prophylaktisch und therapeutisch eine erfolgverheissende Beeinflussung der ständig lauenden Gefahren gefunden wurde. Obwohl dem Thromboembolieproblem überall grösste Aufmerksamkeit entgegengebracht wird, berichten immer noch einige Autoren, wie *Ochsner* u. a., von einer ständigen Zunahme dieser Komplikation, während andere, wie *Zilliacus*, *Jorpes*, *Rehn*, *Halse*, *Merz* und *Lenggenhager*, durch eine systematische Thromboseprophylaxe bedeutende Erfolge erzielen konnten.

Formal lässt sich die Thrombose nach *Fischer-Wasels* und *Tannenberg* in drei Hauptgruppen unterteilen (zit. nach *Halse*):

1. lokale Wundthrombose;
2. septische Thrombose;
3. fortschreitende, blande Fernthrombose.

Während bezüglich der lokalen Wundthrombose und der septischen Thrombose die Entstehungsursachen weitgehend geklärt sind, liegen die Verhältnisse bei der fortschreitenden, blanden Fernthrombose, aus der die meisten tödlichen Lungenembolien hervorgehen, völlig anders.

Makroskopisch besteht die blande Fernthrombose aus einem weissen Kopf und einem roten Schwanz. Nach *Lengenhager* ist die Entstehung des meist quengerippten weissen Fernthrombuskopfes so zu verstehen, dass zuerst eine primäre Ablagerung von Plättchenagglutinaten in länglichen Haufen am Boden des Gefässes erfolgt. In periodischem Wechsel legen sich infolge Diffusion des adsorbierten Thrombins und des die Plättchenagglutinate bedeckenden Fibrinüberzuges aus dem langsam vorbeiströmenden Blut neue Plättchen an, was zum typischen zwiebelschalenartigen Aufbau dieses Thrombusteiles führt. Erst sekundär bildet sich der rote Thrombusschwanz, der vorwiegend aus Fibrin besteht, in dessen Maschenwerk Formelemente des Blutes eingelagert sind. Zu beachten ist dabei, dass dieser Thrombusteil zunächst frei flottierend im Gefässlumen wächst.

Diese für die formale Genese der Thrombusbildung bedeutungsvollen Vorgänge wurden erstmals von *Aschoff* (1912) im Karlsruher Flussbaulaboratorium untersucht. Es lässt sich dabei leicht verstehen, dass *Aschoff* bei seiner vorwiegend mechanischen Einstellung den hämodynamischen Faktoren, vor allem der *verlangsamten Blutströmung*, allzu grosse Bedeutung für die Thromboseentstehung beimass.

Niemand lehnt diesen Faktor ab, ist es doch auffallend, dass die meisten Thrombosen und Embolien von den unteren Extremitäten ausgehen, wobei erst noch die als Schlammfänger wirkenden Varizen eine spezielle Disposition schaffen.

Auch Quick postuliert eine Verlangsamung der Blutströmung als Voraussetzung zur Ausdehnung des primären Thrombus. Nach ihm retrahiert sich das Initialgerinnsel und presst ein äusserst thrombinreiches Serum aus. Ist die Zirkulation ungehemmt, so wird dieses Thrombin rasch weggeführt und unschädlich gemacht; Stauungserscheinungen führen aber zur Ausbreitung der Thrombose.

Man darf aber nicht vergessen, dass es sich dabei nur um ein Glied in der Kette der für die kausale Genese in Frage kommenden Faktoren handelt.

Im Vordergrund stehen zudem noch die *Schädigung der Gefässwand* und die postoperativ auftretenden *Veränderungen des Blutchemismus* (Heusser): postoperative Hypoproteinämie, relative Globulinvermehrung, Zunahme des Fibrinogens, erhöhte Plasmalabilität und Viskosität, was zu einer vermehrten Agglutinationsneigung der Blutzellen und -plättchen führt (Naegeli).

In bezug auf die kausale Genese ist man trotz intensiver Forschungsarbeit noch nicht über das Stadium von Vermutungen hinausgekommen.

Zweifellos ist jeder der drei erwähnten Hauptfaktoren den individuellen Verhältnissen entsprechend in wechselndem Masse für die Entstehung einer Thrombose verantwortlich (Heusser). Neben dieser vorwiegend analytischen Forschungsrichtung, deren Bestreben dahin zielt, durch Hervorheben einzelner Teilfaktoren der Lösung des Thromboseproblems näherzukommen, weist vor allem die Freiburger Schule mit Rehn und von Kaulla auf die komplexen Zusammenhänge der Thromboseentstehung hin. Rehn ging von klinischen Gesichtspunkten aus und beschrieb den Zustand der Thrombosegefährdung, worunter er eine bestimmte, klinisch nicht fassbare Lage des vegetativen Nervensystems verstand. Er wies darauf hin, dass ein bestimmtes Trauma, genau wie bei Schock und Kollaps, auch bei der Thrombose nicht die gleichen Folgen zeitigt und dass die Thromboseentstehung letztlich das Ergebnis der jeweiligen Reaktionslage des vegetativen Nervensystems sein muss.

Dass auch die sog. Embolieangst als psychische Belastung von Bedeutung sein kann, sei nur nebenbei bemerkt.

Als speziell thrombosegefährdet gelten:

1. alle Patienten über 30 Jahre mit grossen und mittelgrossen Eingriffen an Stamm oder Extremitäten, ausschliesslich Strumen;
2. alle Patienten über 30 Jahre mit Abdominaloperationen;
3. alle fettleibigen Patienten, unbeschadet der Grösse des Eingriffs und ihres Alters;
4. alle Varizenträger;
5. alle Patienten, die in ihrer Anamnese Phlebitis, Thrombose oder Embolie durchgemacht haben;
6. Herniotomien, Prostatektomien.

Thrombosegefährdung ist also ein präoperativer Zustand, dessen Erkennung für den behandelnden Arzt die Voraussetzung schafft zur Festlegung eines dem heutigen Stand der Thromboseprophylaxe entsprechenden Behandlungsplanes. Aus der Thrombosegefährdung kann sich postoperativ die Thrombosegefahr entwickeln. Der Nachweis dieses Zustandes kann im einzelnen Fall nicht mit Sicherheit erbracht werden. Doch glaubt man in der Bestimmung von *Gerinnungszeit* und *Prothrombinindex* sowie durch Untersuchung der *Thrombinabbaureaktion* nach *Lenggenhager* gewisse Kriterien zu dessen Erkennung in der Hand zu haben.

Die Gerinnungszeit zeigt nach einem vorübergehenden Abfall am ersten Tag, der von *Geissendörfer* auf die Narkose zurückgeführt wird, in 90 % einen erneuten Abfall zwischen dem 4. und 6. Tag, der nach *von Kaulla* von besonderer Bedeutung ist, da er mit den typischen postoperativen Veränderungen des Blutchemismus zusammenfällt. Im Grunde genommen ist die Schwankung der Gerinnungszeit die Folge der postoperativ auftretenden chemischen Blutveränderungen. Während *von Kaulla* sowie *Heusser* die Entstehung der Thrombose in diese zweite Phase der Gerinnungsverkürzung verlegen, bezeichnet *Lenggenhager* die erste Phase als Beginn der Thrombose.

Nach *Halse* zeigen auch die Prothrombinwerte in 70 % einen biphasischen Kurvenverlauf.

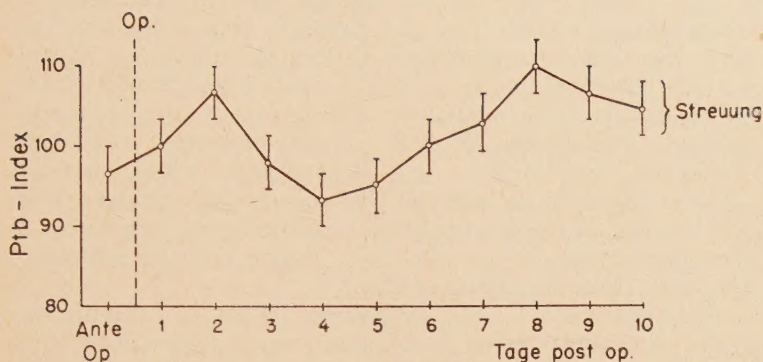


Fig. 1.

Ein erster Gipfel zwischen dem 2. und 4. Tag ist nach einer vorübergehenden Senkung gefolgt von einem zweiten zwischen dem 8. und 10. Tag. Tatsächlich findet man in diesen Perioden eine auffallende Häufung von Thrombosen, was auch von amerikanischen Autoren, wie *Sandrock* und *Mahoney*, neuerdings bestätigt werden konnte.

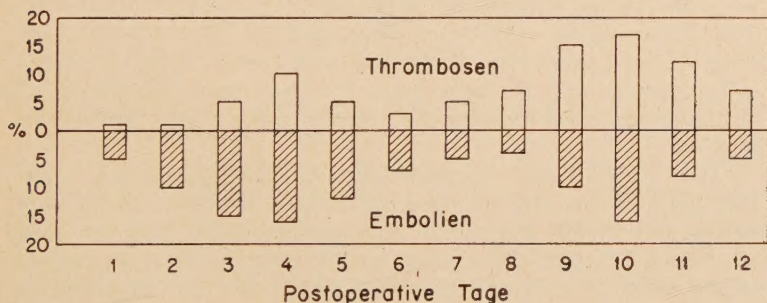


Fig. 2.

Nach *Ochsner* ist allerdings das Verhältnis von Prothrombin zu Antithrombin für die Thromboseentstehung massgebend. Es ergibt sich daraus die Möglichkeit, durch Senkung der Prothrombinkonzentration mit Dicumarin und Tromexan oder der Prothrombinaktivität mit Heparin und Heparinoiden die Schwankungen des Prothrombins günstig zu beeinflussen.

Die Theorie der Thrombinabbaureaktion beruht nach *Lenggenhager* auf der Tatsache, dass aus dem durch die Operation gesetzten Gewebsdefekt in vermehrter Masse Thrombin und Thrombokinin resorbiert werden. Diese Stoffe werden durch das Metathrombinogen, ein Ferment der Albuminfraktion, unwirksam gemacht. Durch empirisch erworbene Festlegung von Normal- und Grenzwerten sollen bindende Schlüsse auf eine bestehende Thrombosegefahr gezogen werden können. Ausgedehnte Untersuchungen ergaben in 62 % aller Operierten schon nach einer Stunde eine Verschlechterung der Thrombinabbaureaktion.

Nachprüfungen an der *Rehnschen* Klinik in Freiburg ergaben allerdings keine Bestätigung der *Lenggenhagerschen* Befunde (*von Kaulla*). Das heisst, dass auch diese Reaktion kein absolutes Mass für eine bestehende Thrombosegefahr abgeben.

Aus der Ueberlegung heraus, dass Vorbeugen besser ist als Heilen, wurden im Laufe der Jahre eine Unmenge von prophylaktischen Massnahmen empfohlen, von denen ich u. a. folgende hervorheben möchte:

Sympatol- und Blutegelprophylaxe, Hochlagerung der Beine und des Beckens, Frühaufstehen, Einbinden und Massage der Beine, Thyroxinprophylaxe, Ultrarotbestrahlung der Operationswunde, Ultraviolettbestrahlung der Mesenterien, sorgfältiges operatives Vorgehen und gute Narkosetechnik, α -Tocopherol und Kalzium nach *Ochsner* und neuerdings die ausgedehnte prophylaktische Anwendung der Antikoagulantien.

Die Vielzahl der vorgeschlagenen Methoden lässt offensichtlich den Schluss zu, dass mit keiner ein durchschlagender Erfolg zu erzielen war, wenn auch die einzelnen Autoren einen statistisch belegten Rückgang der Thrombosehäufigkeit darzulegen imstande waren. Es zeigt sich, dass die Bekämpfung einzelner Teilfaktoren der Thromboseentstehung ungenügend ist.

Mir scheint der Satz von *Merz* das Wesentliche zu treffen, wenn er sagt, dass nur eine richtig und konsequent durchgeführte konservative Therapie, im gleichen Masse wie diejenige mit Antikoagulantien, besonders bei einer längeren, sorgfältigen präoperativen Behandlung, den tödlichen Ausgang der Thromboseerkrankung zu verhindern vermag.

Eine intensive Beschäftigung mit den prophylaktischen und therapeutischen Möglichkeiten der Thrombosebekämpfung drängt sich auch deshalb jedem Arzt auf, weil die Folgen der Thrombose, abgesehen von der das Leben bedrohenden Emboliegefahr, infolge einer Verlängerung des Spitalaufenthaltes und der damit verbundenen Arbeitsunfähigkeit soziale und wirtschaftliche Auswirkungen haben.

Im Durchschnitt kann mit den Antikoagulantien, wie statistisch festgestellt wurde, die Behandlungsdauer auf einen Drittel reduziert werden. *Sundelin* veröffentlichte 1943 eine Statistik von 25 Thrombosen bei gynäkologischen Patienten, wobei die Liegezeit von 56 auf 16 Tage, die Fieberzeit von 23 auf 6 Tage abgekürzt worden waren. Auch *Merz* kommt in seiner Arbeit auf ähnliche Ergebnisse. Durch diese radikale Therapie werden auch viele Patienten von den üblen post-thrombotischen Erscheinungen bewahrt, wie dauernden Schmerz, Oedeme, Varicosis, Dermatitis, Pigmentation und chronischen Ulcera.

In welchem Ausmass diese Zustände auftreten können, geht aus einer Veröffentlichung von *Jorpes* hervor, wonach in

90 % subjektive Beschwerden

50 % Induration und Ekzem

20 % Ulcera cruris

10 % totale Arbeitsunfähigkeit

die Folge war.

Zilliakus konnte 680 von 1500 Thrombosefällen nachkontrollieren. Bei einem Durchschnittsalter von 50 Jahren waren nur 6 % aller Patienten symptomfrei. In 90 % fanden sich Schmerzen, Krämpfe, chronische Oedeme, Induration oder Ekzeme, wovon 20 % diese Erscheinungen an beiden Beinen zeigten. 20 % wiesen chronisch rezidivierende Ulcera auf.

Die soziale und wirtschaftliche Bedeutung geht daraus hervor, dass

25 % eine Haushalthilfe benötigten

15 % den Beruf wechseln mussten

10 % arbeitsunfähig wurden.

Therapie mit Antikoagulantien.

Wir haben schon früher gesehen, dass die zahlreichen vorgeschlagenen Methoden zur Thromboseprophylaxe ungenügend waren, weil sie nur einen Teilfaktor der Thrombogenese

erfassten. Das Vorgehen war *symptomatisch*. Es lag daher nahe, durch geeignete Mittel den Versuch zu wagen, den Gerinnungsvorgang im Sinne einer *kausalen* Therapie direkt zu beeinflussen.

Die Arbeitshypothesen basierten auf der jetzt noch in grossen Zügen geltenden schematischen Vorstellung des Gerinnungsgeschehens nach *Morawitz* und *Schmidt*. Zudem war es einleuchtend, mit den prophylaktischen Massnahmen dort einzugreifen, wo sich die Vielzahl der thrombogenetischen Faktoren in einem endgültigen Prozess kanalisieren: der Gerinnung (*von Kaulla*).

Schon *Wöhlisch* prägte den Satz: « Ohne Thrombin keine Thrombose ». Viele Substanzen wurden auf ihre gerinnungshemmenden Eigenschaften hin untersucht. Wohl stiess man dabei auf Stoffe, die den Ablauf der Gerinnung an irgendeinem Punkte hemmten, sei es durch Störung der Prothrombinbildung in der Leber oder durch Hemmung von Thrombin oder Fibrinogen.

In den meisten Fällen musste man sich auf Versuche *in vitro* beschränken, weil die untersuchten Substanzen *in vivo* zu toxisch waren und deshalb keine praktische Bedeutung erlangen konnten.

Es seien u. a. genannt: Adrenalin, Dioxyphenylalanin, Ascorbinsäure, Na-thiosulfat und Na-citricum, die Fibrinogenzerstörer Liquoid, Germanin sowie das als Antiprothrombin wirkende Neodymazetat.

Ein bedeutender Fortschritt wurde erst erzielt durch die Einführung von *Heparin* und *Dicumarin* sowie durch den von *W. Benend* synthetisch hergestellten und 1949 in den Handel gebrachten Polysaccharidschwefelsäureester *Thrombocid*.

Dank ihres wirkungsvollen Eingreifens in bestimmte Phasen der Gerinnung eignen sich diese drei Substanzen ganz besonders für die Thromboseprophylaxe.

Es sei aber gleich bemerkt, dass durch ihre spezifischen Eigenschaften als Fibrinolytika Heparin und Thrombocid eine wertvolle Bereicherung der therapeutischen Massnahmen gegen voll ausgebildete Thrombophlebitiden und Phlebothrombosen darstellen.

Angeregt durch die mit *Thrombocid* erzielten Erfolge an deutschen Kliniken wandten wir seit Herbst 1950 dieses Mittel in allen Fällen von Thrombose und Lungenembolie an. Auf

Grund unserer Erfahrungen können wir feststellen, dass seine Wirksamkeit — klinisch betrachtet — derjenigen des Heparins gleichkommt.

a) Heparin.

Heparin ist ein Mucoitinschwefelsäureester von hohem Mol. Gewicht (ca. 15 000) und einem Schwefelgehalt von ca. 45 %. Es ist eine körpereigene Substanz, die in den Ehrlichen Mastzellen verschiedener Organe, vor allem aber in Leber, Lunge und Muskulatur, gebildet wird. Nach *Jorpes* stellen diese Mastzellen, auch Heparinozyten genannt, ein Hormonsystem im Dienste des Blutkreislaufs dar und geben Heparin an das Blut ab.

1916 stiess *McLean* bei der Aufarbeitung von Phosphatidfraktionen aus verschiedenen Organen auf stark gerinnungshemmende Substanzen.

Howell und *Holt* beschrieben 1918 die Eigenschaften eines aus der Leber, deshalb Heparin, gewonnenen Stoffes. Erst 1935 gelang *Jorpes* die Klärung seiner chemischen Struktur und seine Reindarstellung. In der Folge konnte Heparin therapeutisch angewendet werden, so dass schon Ende der dreissiger Jahre zahlreiche Publikationen über dessen Erfolge in der Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie vorlagen. Da Heparin bei oraler Applikation unwirksam ist und unverändert ausgeschieden wird (*Fischer* und *Astrup*), kann es nur parenteral verabreicht werden. Ueblich ist die intravenöse Verabreichungsart einer wässrigen Lösung, sei es als Injektion 4mal täglich oder als Dauertropfinfusion zur Erzielung einer konstanten Heparinkonzentration im Blut. Auch Depotpräparate in öliger Suspension, wässriger Lösung oder als Pitkin's Menstruum kommen zur Anwendung.

Heparin hat einen direkten Einfluss auf den Gerinnungsvorgang. Seine Haupteigenschaften sind:

1. Inaktivierung der Thrombokinase.
2. Inaktivierung des Prothrombins, indem sich Heparin mit einem Plasmafaktor verbindet und die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin aufhält. Die Bezeichnung «Antiprothrombin» ist nach *Halse* unzutreffend, weil Heparin das Prothrombin nicht bindet, sondern seine Aktivierung verhindert.

Nach *Merz* ist diese Eigenschaft des Heparins nur eine scheinbare, da man nach Ausschaltung ihrer Wirkung mit Protaminsulfat einen annähernd normalen Prothrombingehalt vorfindet.

3. Inaktivierung des Thrombins, nachdem sich Heparin mit einem Serumalbumin, dem normalen Plasma-Antithrombin, verbunden hat.

Zudem ist dem Heparin, wie *Halse* auf Grund seiner Untersuchungen in vitro und in vivo feststellen konnte, eine fibrinolytische Wirkung eigen. Heparin verstärkt in Anwesenheit des Fibrinolysins den Fibrinabbau. Dieser Eigenschaft verdankt es in erster Linie seine grosse Bedeutung in der Behandlung von Thrombose und Embolie. Ohne weiter auf Einzelheiten einzugehen, möchte ich bemerken, dass Heparin, im Gegensatz zum Thrombocid, *direkt* fibrinolytisch wirkt.

Die Mitteilungen der letzten Jahre aus Schweden, Amerika und der Schweiz kommen übereinstimmend zum Schluss, dass mit dem Heparin ein Mittel zur spezifisch kausalen Therapie akuter Thrombosen und Embolien vorliegt, mit dessen Hilfe auch schwerste Fälle von Lungenembolien sich in kürzester Zeit erholten und Thrombosen zu einem abortiven Verlauf geführt wurden. Schwierigkeiten bereitete lediglich die Festsetzung der optimalen Initialdosis. *Merz* weist vor allem darauf hin, dass eine Unterdosierung durch partielle Aufspaltung des Thrombus die Gefahr einer Embolie in sich birgt. Allgemein gültige Dosierungsangaben, deren schematische Befolgung die Therapie wesentlich erleichtern würde, können nicht gegeben werden.

Jorpes schlägt in akuten Fällen eine Initialdosis von 36 000 bis 40 000 I. E. pro die, verteilt auf 4 intravenöse Injektionen, als optimale Dosis vor. *Merz* setzt die minimale Heparinmenge pro Tag zur Vermeidung der tödlichen Lungenembolie auf 40 000 bis 50 000 I. E. fest, wobei er allerdings darauf hinweist, dass in schweren und schwersten Fällen eine Erhöhung der Dosis auf 100 000 I. E. meistens nicht zu umgehen ist. Gleichzeitig macht er darauf aufmerksam, dass Heparin die einzige verträgliche antikoagulierende Substanz ist, die bei genügender Dosierung den Krankheitsverlauf sofort aufzuhalten vermag, bevor sich nicht rückgängig zu machende anatomische Veränderungen in den Venen eingestellt haben. Die verschiedentlich mitgeteilten Nebenwirkun-

gen des Heparins, wie Fieber, Schüttelfröste, Kopfschmerzen, Wallungen und Haarausfall, gingen in dem Masse zurück, als im Laufe der Jahre immer reinere Präparate in den Handel gebracht wurden.

Abschliessend sei noch auf die Vor- und Nachteile des Heparins hingewiesen. Dass dabei die Vorteile die Nachteile überwiegen, geht aus dem von *Halse* zusammengestellten Schema hervor:

Vorteile	Nachteile
1. Sofort wirksam.	1. Wiederholte Injektionen, oral nicht wirksam.
2. Anwendung ohne Gerinnungskontrolle, schematische Dosierung möglich.	2. Organextrakt, teure Präparate.
3. Keine Permeabilitätsstörung, geringe Blutungsgefahr.	3. Nach wiederholter Applikation gelegentlich Sensibilisierung.
4. Aktivthrombolytisch wirksam.	
5. Aufhebung der Wirkung durch Protaminsulfat 1 % 5 cm ³ i. v.	

b) *Dicumarine*.

Dicumarol, das zuerst therapeutische Anwendung fand, ist das 3,3'-Methylen-bis-(4-oxycumarin) und wurde schon 1909 vom deutschen Chemiker *Anschütz* synthetisiert, ohne dass die spezielle biologische Bedeutung dieser Substanz erkannt wurde. 1922 wies *Shofield* auf eine merkwürdige, bei Tieren nach Genuss von verdorbenem Süßklee epidemisch auftretende Krankheit hin, deren hervorstechendstes Symptom Blutungen aller Art waren. Als Ursache gab er eine stark verzögerte Gerinnungszeit an. Erst 1929 fand *Roderick*, dass die Gerinnungsverzögerung einem exzessiven Prothrombinmangel im Blut zuzuschreiben war, und elf Jahre später, 1940, gelang es *Campbell* und *Link*, das Dicumarol als den Stoff zu identifizieren, der die von *Shofield* beschriebene Tierseuche verursacht.

Obwohl Dicumarol, und später auch Tromexan, in der Behandlung von Thrombose und Embolie seit seiner Einführung im Jahre 1941 weltweite Bedeutung erlangt hat, werden

immer wieder Stimmen laut, die auf seine Gefahren hinweisen. Mit Nachdruck muss vor einer kritiklosen und allzu schematischen Anwendung gewarnt werden. Die Dicumarine wirken direkt auf die Leberzelle ein; in kleinen Dosen fördern sie (Reizerscheinung), in grösseren Dosen hemmen sie die Prothrombinbildung in der Leber. Gleichzeitig erhöhen sie die Kapillarpermeabilität (*Koller und Pedrazzini*), was man durch Gaben von Rutin, Vitamin C und Pyramidon zu verhindern versucht.

Da bis zum Wirkungseintritt 24 bis 36 Stunden verstreichen und die Wirkungsdauer bis zu 6 Tagen anhalten kann, eignen sie sich zur Dauerbehandlung.

Im Gegensatz zum Dicumarol erreicht das von uns verwendete Tromexan (3,3'-bis-[4-oxycumarinyl]-essigsäureaethyl-ester) in kürzerer Zeit seine volle Wirksamkeit und wird auch schneller abgebaut. In bezug auf die therapeutische Verwendung erheben sich aber die gleichen Forderungen nach mindestens zweitäglicher Bestimmung der Prothrombinaktivität und wöchentlicher Untersuchung des Harnsedimentes auf Erythrozyten, wie beim Dicumarol.

Die Gefährlichkeit dieser Substanzen besteht, ausser der möglichen Leberzellschädigung, im Auftreten unstillbarer Blutungen, die lediglich mit Vitamin K und Bluttransfusionen bekämpft werden können.

Was die Leberschädigung betrifft, so fand *Koller* bei üblicher Dosierung des Dicumarols nur in seltenen Fällen eine pathologische Abweichung der Leberfunktionsteste. Selbst die von *Thorsén, Koller und Pedrazzini* mitgeteilten Einzelbeobachtungen von krassen Ueberdosierungen konnten innert kürzester Zeit einer Restitutio ad integrum zugeführt werden. Es scheint also, dass nur bei bestehender Leberschädigung die Dicumarine eine zusätzliche, reversible hepatozelluläre Schädigung hervorrufen können, während bei Lebergesunden keine fassbare Beeinträchtigung eintritt (*Halse*).

Dicumarol und Tromexan sind zweifellos vorzügliche Medikamente. Die drohenden Gefahren gebieten aber strengste Kontrolle. Aus diesem Grunde sind diese Mittel nur dort zu geben, wo diese Kontrollmöglichkeiten bestehen, d. h. innerhalb eines klinischen Betriebes. Auf die Dosierung in Kombination mit Thrombocid werde ich später an Hand der untersuchten Fälle eingehen.

c) *Thrombocid*.

Da Heparinpräparate, die über ein kompliziertes Extraktionsverfahren aus verschiedenen Organen gewonnen werden müssen, sehr kostspielig sind, wurde vor allem in Deutschland nach synthetisch herstellbaren Mitteln gesucht, die ihrer Wirkung nach dem Heparin gleichwertig sein sollten. Dabei zeigte es sich, dass ein von *W. Benend* hergestellter Polysaccharid-Schwefelsäure-Ester mit dem Handelsnamen «*Thrombocid*» sowohl in vitro als auch in vivo gerinnungshemmende Eigenschaften aufwies.

Dieses Präparat drängte sich für die Durchführung einer antikoagulierenden Therapie um so mehr auf, als die von *Marr* und *Vath* durchgeführten toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen befriedigend ausfielen, und es selbst in hohen Dosen keinen Einfluss auf das Blutbild und auf die Funktion von Leber und Nieren ausübte. Da *Thrombocid*, wie durch ausgedehnte Vergleichsuntersuchungen gezeigt werden konnte, wirkungsmässig dem Heparin nahesteht, hat es in der Folge breiteste klinische Verwendung gefunden.

Es greift ebenfalls direkt am Gerinnungssystem an mehreren Stellen an:

1. hemmt es die Wirkung der Thrombokinase;
2. blockiert es die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin;
3. wirkt es vor allem als Antithrombin in Verbindung mit einem im Serum vorhandenen Cofaktor;
4. führt es regelmässig zu einem vorübergehenden Thrombozytenabfall.

Die gerinnungshemmende Wirkung nach i. v. Injektion einer üblichen Dosis von 200 mg tritt nach 30—60 Minuten ein und klingt nach 3—4 Stunden ab. Aus diesem Grunde eignet sich *Thrombocid*, analog dem Heparin, vorzüglich zur Behandlung akuter Thrombosen und Embolien.

Zudem kommt ihm eine indirekte fibrinolytische Wirkung zu, da es durch Phosphatidmobilisation zu einer Steigerung des fibrinolytischen Potentials führt. Dieser Effekt tritt, wie *Halse* zeigen konnte, nur nach den ersten Injektionen in Er-

scheinung. Trotz weiterer Applikation geht diese Fähigkeit nach einigen Tagen verloren. Es handelt sich demnach um einen Stosseffekt, mit dessen Abklingen eine der hervorstechendsten Thrombocideigenschaften dahinfällt und zum Zeitpunkt führt, da die für Arzt und Patient angenehmere Dicumarol- oder Tromexantherapie einsetzen kann.

Da Thrombocid keinen wesentlichen Einfluss auf den Prothrombinindex hat, zudem mit Protaminsulfat neutralisiert werden kann, eignet es sich auch zur ambulanten ausser-klinischen Behandlung durch den Praktiker.

Vereinzelt wird allerdings auf die Gefahr anaphylaktischer Erscheinungen nach mehrtägiger Unterbrechung hingewiesen. *Matis, Bauer und Rockstroh* sahen bei ungefähr 2600 Injektionen innerhalb von drei Jahren nur 2 ernste Zwischenfälle dieser Art. Geringfügige Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens, wie Kopfschmerz, Hitzegefühl und Herzklopfen, konnten in etwa 3 % der Fälle beobachtet werden.

Im allgemeinen ist aber die Verträglichkeit beim Menschen sehr gut.

Eigene Beobachtungen.

Vor der Besprechung der von uns erfolgreich behandelten Fälle von Thrombose und Embolie möchte ich über einen Patienten berichten, der am 19. Tag nach Appendektomie trotz Thrombocid- und Tromexanbehandlung an einer fulminanten Lungenembolie ad exitum kam. Es geschah dies zu einem Zeitpunkt, da unsere Erfahrungen mit Thrombocid noch gering waren. Dies führte uns leider dazu, Vorsicht am falschen Ort zu üben und die antikoagulierende Therapie vorzeitig ab-zubrechen.

Rückblickend kann jedenfalls festgestellt werden, dass bei richtiger Dosierung und konsequent durchgeführter Behandlung der Patient möglicherweise hätte gerettet werden können. Durch dieses Beispiel soll aber auch auf die Gefahr einer embolischen Verschleppung von Thrombusteilen bei falscher Anwendung von Antikoagulantien hingewiesen werden.

1			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2			III	III II									
3			0.3	0.9									
	1 Behandlungstage				2 Thrombocid				3 Tromexan				

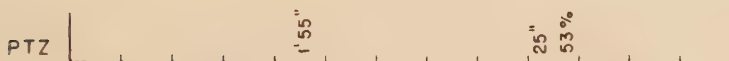
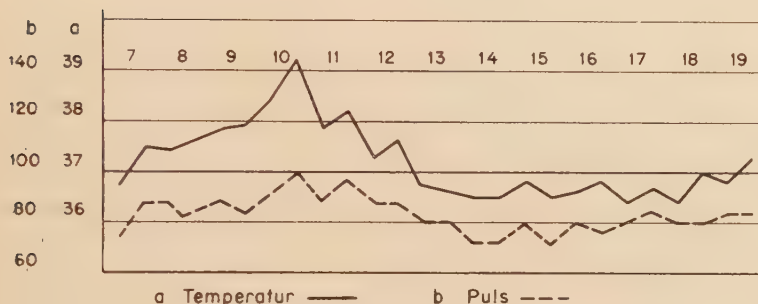


Fig. 3.

Der athletisch gebaute, 47jährige Mann wurde in gutem AZ und EZ als Notfall mit der Diagnose Appendicitis eingewiesen. Die für dieses Krankheitsbild kennzeichnenden Symptome: Bauchschmerzen, Erbrechen und Fieber, bestanden seit zwei Tagen. Da auch unsere Untersuchungen auf eine Appendicitis acuta hinwiesen, wurde unverzüglich zur Operation geschritten und die Diagnose bestätigt. Der postoperative Verlauf in den ersten Tagen war, mit Ausnahme leicht erhöhter Temperaturen, normal. Die Operationswunde heilte PP zu, so dass die Fäden in üblicher Weise am 7. Tag entfernt werden konnten. Auch die normale Darmtätigkeit stellte sich

hald wieder ein. Am 6. Tag post operationem empfand der Patient über dem linken Lungenunterfeld leichte stechende Schmerzen bei tiefer Inspiration. Das Allgemeinbefinden war unverändert, Puls und Temperatur im Vergleich zu den vorhergehenden Tagen nicht erhöht. Die klinischen Untersuchungen der unteren Extremitäten ergaben keinen Anhaltspunkt für eine Thrombose. Wohl dachten wir an die Möglichkeit einer blanden Fernthrombose mit embolischem Schub, doch leiteten wir keine antikoagulierende Therapie ein, da der Patient angab, schon früher stechende Schmerzen bei der Atmung gehabt zu haben.

Am 7. und 8. Tag hielten die Thoraxschmerzen an. Am 8. Tag war das Sputum erstmals hämorrhagisch; Puls und Temperatur zeigten leicht erhöhte Werte.

Da wir nun mit Sicherheit eine Lungenembolie annahmen, wurde am 9. Tag mit der kombinierten Thrombocid-Tromexan-Behandlung begonnen.

Die Dosierung wurde bewusst hoch angesetzt, um einen möglichst starken Effekt zu erzielen. Schon nach den ersten Injektionen konnte der Patient freier atmen, und der gequälte Gesichtsausdruck glättete sich. Nach einem vorübergehenden Fieberanstieg auf $39,2^{\circ}$ am 10. Tag ging die Temperatur innert drei Tagen auf normale Werte zurück. Das Stechen hatte nachgelassen; der Patient war geschwächt, fühlte sich aber im allgemeinen wohl.

Leider setzten wir die Thrombocid-Tromexan-Behandlung schon am 3. Tag brüsk ab, da die PTZ auf 1'55" gestiegen war und wir eine Blutung aus der Operationsstelle befürchteten. Dennoch besserte sich der Zustand in den folgenden Tagen zusehends; Patient afebril, Pulsfrequenzen normal, kein hämorrhagisches Sputum.

Am 18. Tag post operationem durfte der Patient erstmals aufstehen, nachdem er während der zwei vorangegangenen Tage bereits mehrmals an den Bettrand gesessen war. Am gleichen Abend verspürte der Patient wiederum starke stechende Schmerzen über dem rechten Lungenunterfeld. Diese Beschwerden gingen über Nacht wieder zurück.

Den 19. Tag post operationem verbrachte der Patient meistens ausser Bett, erlag dann aber gegen Abend innert kürzester Zeit einer fulminanten Lungenembolie.

Sektionsbefund:

Fulminante Lungenembolie aus Thrombose der linken tiefen Beckenvenen mit vollständiger Verlegung der Hauptäste beider Lungenarterien. Zeichen von früher erfolgten Lungenembolien mit grossem, nicht mehr frischem hämorrhagischem Infarkt im linken Unterlappen, hier mit in Organisation begriffener, umschriebener Pleuritis und etwas frischerem hämorrhagischem Infarkt im rechten Lungenunterlappen. Rechtsseitige, leicht hämorrhagische sero-fibrinöse Pleuritis. Zeichen akuten Todes mit flüssigem Blut und Hyperämie der Organe.

Auf Grund dieses Krankheitsverlaufes erhebt sich nun die Frage, ob nach der ersten, am 6. Tag post operationem erfolgten Lungenembolie bei richtiger Durchführung der Therapie mit Antikoagulantien die schliesslich zum Tode führenden Embolien vom 18. und 19. Tag hätten verhütet werden können oder ob durch die nur vorübergehende Applikation von Thrombocid und Tromexan dem tödlichen Ausgang Vorschub geleistet worden ist.

Es ist anzunehmen, dass sich im Anschluss an die Appendektomie eine klinisch stumme Thrombose im Venengeflecht der tiefen Wadenmuskulatur des linken Beines entwickelte und am 6. Tag zum ersten embolischen Schub führte. Diese Folgerung leiten wir ab aus der Beobachtung der Pathologen *Roessle*, *Neumann* und *Frykholm*, die im Gegensatz zu früheren Autoren fanden, dass die Mehrzahl der blanden Fernthrombosen ihren Ursprung an dieser Stelle nehmen. Zum gleichen Schluss kam auch *G. Bauer*, der den Entwicklungsgang einer tiefen Venenthrombose der linken Extremität röntgenographisch festhalten konnte. Die fehlenden klinischen Erscheinungen sind damit zu erklären, dass der Thrombuschwanz in den grösseren Gefässen zunächst frei flottierend im Gefässlumen wächst, wobei das venöse Blut anfangs noch seitlich passieren kann (*Halse*). Es ist ja erwiesen, dass gerade diese Thrombosen, von *Ochsner* wegen des Fehlens jeglicher entzündlicher Erscheinungen auch Phlebothrombosen genannt, in hohem Masse die Gefahr einer embolischen Verschleppung in sich bergen. Dass die gleich zu Beginn kombinierte Thrombocid-Tromexan-Therapie erst drei Tage nach den ersten

embolischen Manifestationen einsetzte, war zweifellos auch entscheidend für den fatalen Ausgang des Krankheitsverlaufes, musste doch die Thrombusaszension in diesem Moment ziemlich weit fortgeschritten sein. Für die hohe Wirksamkeit der nun eingeleiteten antikoagulierenden Behandlung spricht die Tatsache, dass innert drei Tagen die Temperatur- und Pulskurven sich normalisierten, das Sputum seine normale Beschaffenheit wieder annahm, und der Patient sich bedeutend wohler fühlte. Vermutlich kam es durch Thrombocid zu einem teilweisen Abbau der thrombotischen Massen und in Verbindung mit der die Prothrombinbildung hemmenden Wirkung des Tromexans zu einem Stillstand der Thrombusapposition. Trotz der hohen Dosierung traten keine Nebenerscheinungen auf. Wenn auch die Furcht vor einer Blutung aus dem Wundgebiet wegen des starken Absinkens der Prothrombinkonzentration nicht unbegründet war, so hätte dies allein doch niemals die brüske Unterbrechung der antikoagulierenden Behandlung veranlassen sollen. Zum mindesten hätte Tromexan in niedriger Dosierung als Dauertherapie weitergegeben werden sollen, postulieren doch alle Autoren eine Weiterführung der antikoagulierenden Behandlung auch nach dem Abklingen der krankhaften Erscheinungen (*Merz, Rehn, Halse* u. a.). Wohl erlebten wir später, als wir diese Regel befolgten, hie und da kleinere Rezidivembolien, niemals aber eine tödliche.

Die Tatsache, dass in unserem Falle die tödliche fulminante Lungenembolie erst am 19. Tag, also am 8. Tage nach Absetzen der spezifischen Behandlung, eintrat, spricht dafür, dass der letale Ausgang nicht eine *direkte* Folge der eingeschlagenen Therapie sein konnte. Jedenfalls hätte ein durch die thrombolytische Wirkung des Thrombocids hervorgerufener Abriss eines Thrombusteils nicht so lange auf sich warten lassen, dies um so weniger, als ja dieser Effekt nach ca. vier Tagen abklingt. Viel eher glauben wir an eine *indirekte* Beeinflussung, verursacht durch das brüske Absetzen der Thrombocid-Tromexan-Behandlung. Die auf diese Weise erzielte Hypokoagulämie ging in den nächsten Tagen stufenweise zurück, im gleichen Masse wie der Antithrombintiter ab- und die Prothrombinaktivität zunahm (am 16. Tage bereits wieder 53 %). Daraus resultierte ein Missverhältnis zwischen Prothrombin und Antithrombin, wodurch schliesslich die Throm-

busaszension gefördert und durch das Aufstehen die fulminante Lungenembolie ausgelöst wurde.

Dieser scheinbare therapeutische Misserfolg hat uns in der Folge veranlasst, uns näher mit dem Antikoagulans Thrombocid zu beschäftigen. Angeregt durch die in Deutschland gemachten guten Erfahrungen wandten wir dieses Mittel in allen Fällen von Thrombophlebitis und Lungenembolie an. Da diese postoperativen Komplikationen in Basel gehäuft auftreten (nach Merz beträgt der prozentuale Anteil der Gesamtmortalität an Lungenembolie im Vergleich zu 8 Hauptkliniken in der Schweiz 20 % zu 11 %), schien uns eine Prüfung des Thrombocids angezeigt, dies um so mehr, als ihm bei bedeutend niedrigerem Anschaffungspreis den Heparinen gleichwertige Eigenschaften nachgerühmt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit möchte ich nur auf die Ergebnisse der Behandlung voll ausgebildeter Thrombophlebitiden und Lungenembolien eingehen. Von einer prophylaktischen Anwendung sahen wir vorerst ab. Bei besonders gefährdeten Patienten hielten wir uns an die üblichen Massnahmen, wie Hochstellen des unteren Bettendes. Beinmassage, Kreislaufstimulantien und Frühaufstehen.

Innerhalb weniger Monate hatten wir Gelegenheit, 16 Thrombophlebitiden und 11 Lungenembolien mit Thrombocid zu behandeln. In allen Fällen waren wir bemüht, durch gewissenhafte Beobachtung der Patienten bei den ersten uns verdächtig erscheinenden Symptomen die antikoagulierende Therapie einzuleiten. Dies vor allem aus der Ueberlegung heraus, dass die Erfolge um so ausgeprägter sind, je früher die richtigen Massnahmen ergriffen werden. Als Folge dieser Einstellung wurden natürlich in Zweifelsfällen auch Patienten der Thrombocidmedikation unterworfen, deren Beschwerden nicht auf eine beginnende Thrombophlebitis zurückzuführen waren. Die Gefährlichkeit dieser Komplikation rechtfertigt aber zweifellos ein solches Vorgehen. Lieber einmal zuviel als zuwenig!

Dosierung.

Sowohl bei Thrombophlebitiden als auch bei Lungenembolien versuchen wir in den ersten Tagen einen Stosseffekt mit Thrombocid allein zu erzielen. Damit soll die optimale fibrinolytische Wirkung ausgenützt werden.

Bei Lungenembolien mit ihren alarmierenden Symptomen hat sich dieses Vorgehen in den meisten Fällen bewährt, fühlten sich doch die Patienten schon nach den ersten Injektionen wesentlich wohler und konnten freier durchatmen. *Matis, Bauer und Rockstroh* glauben sogar an eine dem Thrombocid eigene günstige Beeinflussung der durch die mechanische Verlegung wichtiger Gefäße ausgelösten reflektorischen Vorgänge.

Auch bei Thrombophlebitiden konnten wir auf diese Weise einen raschen Rückgang der Erscheinungen beobachten.

In langsam absteigender Dosierung wird Thrombocid während 5 Tagen mittels i. v. Injektionen verabreicht. Sobald die ersten Anzeichen einer Thrombose auftreten, werden drei Ampullen = 300 mg i. v. gegeben, denen wir in Abständen von höchstens 8 Stunden weitere 3 Ampullen folgen lassen. In den folgenden Tagen reduzieren wir die Dosis, um schliesslich am 5. Tag, dem Abschluss der Thrombocidbehandlung mit 2mal 2 Ampullen, noch 2mal eine halbe Tablette = 0,3 g Tromexan zu geben.

Das Therapieschema lautet wie folgt:

Tag	Ampullenzahl
I.	3 + 3 + 3
II.	3 + 2 + 3
III.	2 + 2 + 2
IV.	2 + 1 + 2
V.	2 + 2 zusätzlich 2mal $\frac{1}{2}$ Tablette Tromexan

Nach diesen 5 Tagen haben sich die Patienten in den meisten Fällen von ihrer Phlebitis oder Lungenembolie weitgehend erholt, so dass dem Tromexan lediglich die Rolle zufällt, durch Tiefhalten der Prothrombinkonzentration ein Wiederaufflackern der Erscheinungen zu verhindern. Dabei ist es wichtig, mindestens jeden zweiten Tag den Prothrombinindex zu bestimmen, um ihn auf einem konstanten Niveau halten zu können. Meistens gelingt es durch Verabreichung von 0,3—0,45 mg Tromexan pro Tag, dauernd unter einen Wert von 50 % zu kommen. Nach *von Kaulla* sollte damit ein genügender Schutz gegen Thrombose- oder Embolie- rezidive erreicht werden. Im übrigen darf die Dosierung des Tromexans nicht allzu schematisch gehandhabt werden, da die Reaktionsfähigkeit des Organismus diesem Mittel

gegenüber individuell verschieden ist (*Halse*). In schweren Fällen wird, wenn Nebenerscheinungen oder Komplikationen nicht befürchtet werden müssen, die Prothrombinkonzentration auf 10—30 % gesenkt, da nach *Koller* in diesem Schwankungsbereich eine Thrombenbildung nicht mehr möglich ist. Wesentlich erscheint uns aber nicht die einmalige Senkung der Prothrombinkonzentration, sondern deren konstante Tiefhaltung über mehrere Tage, wenn möglich über den Zeitpunkt des ersten Aufstehens hinaus. Erwähnenswert ist noch, dass die Antikoagulantien lediglich eine wertvolle Ergänzung der früheren Massnahmen darstellen und diese dadurch ihren anerkannten Wert in keiner Weise eingebüsst haben.

Dazu gehören bei den Thrombosen:

Ruhigstellung und Hochlagerung der befallenen Extremität, Ichthyolverband, Umschläge mit essigsaurer Tonerde, Blutegel, Zinkleimverband.

bei den Lungenembolien:

Morphin, Eupaverin forte, Strophosid und neuerdings das die reflektorischen Vorgänge blockierende Präparat « Pendiomid ».

Nebenwirkungen und Komplikationen.

Die durch ein Antikoagulans hervorgerufenen Komplikationen sind häufig bedingt durch eine unzuweckmässige Dosierung und Indikationsstellung.

In der Form, wie wir Thrombocid und Tromexan verabreichten, wurden nie ernstliche Zwischenfälle beobachtet.

Nebenerscheinungen (Nausea oder leichtes Schwitzen) traten nie in Erscheinung, da wir stets darauf bedacht waren, die i. v. Injektionen langsam vorzunehmen. Ebenso wenig zeigten sich anaphylaktische Reaktionen in den Fällen, da wir nach vorübergehender Unterbrechung der antikoagulierenden Therapie wegen eines Thromboserezidivs Thrombocid erneut applizieren mussten.

Was die Indikationsstellung betrifft, so bringt es das Krankengut einer chirurgischen Klinik mit sich, dass durch die Antikoagulantien die Gefahr einer Blutung aus der Operationswunde heraufbeschworen wird. Wenn auch durch Thrombocid die Kapillarpermeabilität kaum verändert wird und seine Wirkung durch Protaminsulfat aufgehoben werden kann, hüteten wir uns doch, dieses Präparat vor dem 7. Tag post operationem zu geben.

Dass nach Ueberschreiten dieses Zeitpunktes auch bei üblicher Dosierung schwere Blutungen auftreten können, soll durch den folgenden Fall belegt werden:

Der 65jährige, gesund aussehende, korpulente Mann wird wegen Rektum-Ca eingewiesen.

5. Januar 1951: Anlegung eines Anus praeter sigmoideus in einer ersten Sitzung.

9. Januar 1951: Temperaturanstieg auf 38°, Hustenreiz. Es wird ein grippöser Infekt angenommen. Keine auf Thrombosen verdächtigen Zeichen an den Beinen, keine stechenden Schmerzen bei Inspiration.

12. Januar 1951: In den letzten Tagen ständig Fieber über 38°. Heute hat der Patient erstmals Schmerzen bei der Atmung über dem linken Lungenunterfeld (Lungenembolie). An den Beinen ist nach wie vor kein pathologischer Befund zu erheben. Am Abend werden 3 Ampullen Thrombocid gegeben.

13., 14., 15. Januar 1951: Die Thrombocidbehandlung wird mit täglich 8 Ampullen in 3 Injektionen zu 3-2-3 Ampullen weitergeführt. Die Schmerzen über der linken Thoraxseite gehen zurück, die Temperatur fällt lytisch ab. Patient fühlt sich bedeutend wohler.

In der Nacht vom 16. auf den 17. Januar 1951 erbricht der Patient ca. 15 cm³ Frischblut; einige Stunden später erfolgt eine massige Melaena aus dem Anus praeter. Der Patient ist blass, fühlt sich schwach. Der Blutdruck sinkt von 135/65 auf 115/55; der Puls ist frequent, regelmässig und weich.

Im Laufe des 17. Januar 1951 werden 3mal 200 cm³ Blut transfundiert und 2mal 3 Tabletten Rutin à 0,02 verabreicht. Die Blutung kommt zum Stillstand. In den folgenden Tagen bleibt die Temperatur afebril, Puls und Blutdruck konstant. Selbstverständlich wurde Thrombocid beim Auftreten der ersten Blutungen sofort abgesetzt. Eine Hämorrhagie trat nicht mehr ein.

In zwei Fällen von Lungenembolie setzten zwei Tage nach Beginn der Thrombocidtherapie leichte Blutungen aus dem Nasenrachen auf, ohne dass wir deshalb das Antikoagulans absetzen mussten. Der eine Fall, bei dem es sich um eine kleine Rezidivembolie handelte, war schon früher mit Thrombocid behandelt worden.

Abgesehen von den Komplikationen, die nicht vorausgesehen werden können und durch individuelle Faktoren ausgelöst werden, verbietet sich eine wahl- und kritiklose Anwendung der Antikoagulantien auch deshalb, weil ganz bestimmte Kontraindikationen unsere therapeutischen Massnahmen abgrenzen:

1. Alle Formen hämorrhagischer Diathese.
2. Leberparenchymschäden und Niereninsuffizienz schwerer Art.
3. Blutende Ulcera duodeni et ventriculi, schwere Gastroenteritiden, subdurales Hämatom und Contusio cerebri.
4. 1—5 Tage nach operativen Eingriffen am Magen-Darm-Kanal.
5. 1—5 Tage post partum.

Nach Merz sollen nach einer konkomittierenden Infektion gleichzeitig Antibiotika verabreicht werden, um eine Streuung beim Auflösen der die Infektion lokalisierenden Thromben zu vermeiden.

Kasuistik.

Die 16 von uns mit Thrombocid/Tromexan behandelten Thrombophlebitiden verteilen sich auf 10 Frauen und 6 Männer.

12 Patienten = 75 % hatten bereits das 40. Altersjahr überschritten. Dieses Zahlenmaterial ist zweifellos zu klein, um auf Grund dieser Werte bindende Schlüsse auf die Alters- und Geschlechtsverteilung ziehen zu dürfen. Immerhin finden wir die Tatsache bestätigt, dass Patienten jenseits des 40. Altersjahres und speziell Frauen in hohem Grade thrombosegefährdet sind.

Die besten Ergebnisse erzielten wir, wenn wir die antikoagulierende Behandlung sofort nach Erscheinen der ersten verdächtigen Symptome einleiteten und als unterstützende Massnahmen, ausser Ruhigstellung und Hochlagerung der befallenen Extremität, Ichthyolsalbenverbände oder Umschläge mit essigsaurer Tonerde anwandten. Zudem standen alle Patienten unter Penicillinschutz. Mehrmals konnten wir beobachten, wie schon innert zwei Tagen die Schmerzhaftigkeit und die Oedeme zurückgingen. Im Durchschnitt erfolgte die Entfieberung bei gewöhnlichen mittelschweren Thrombophlebitiden am 2. bis 4. Tage.

12 Patienten konnten, gesichert durch einen Zinkleimverband, bereits in der 2. Woche nach Behandlungsbeginn das

Bett verlassen, ohne dass ein Rezidiv oder eine andere Komplikation eintraten.

Bei 3 Patienten erfolgte die Heilung ebenfalls im Laufe der 2. Woche; sie mussten aber wegen ihrer Grundkrankheit weiterhin das Bett hüten.

In allen Fällen wurde die Tromexantherapie erst einige Tage nach dem ersten Aufstehen abgebrochen. Alle Patienten konnten nach Abschluss der Behandlung als geheilt betrachtet werden und waren beschwerdefrei.

Nur in einem Falle von akuter Thrombophlebitis der rechten Vena femoralis mit spastischem Verschluss der A. femoralis und dadurch bedingten Embolienmimikry dehnte sich die Behandlung länger aus.

60jähriger, adipöser Patient mit gutem AZ und EZ, bei dem wegen eines Blasenpapilloms eine Zystostomie vorgenommen werden musste. Der Eingriff wurde sehr gut überstanden, der postoperative Verlauf war normal, bis plötzlich am 8. Tag starke Schmerzen im rechten Bein auftraten, die Extremität anschwell und der Puls von A. poplitea und dorsalis pedis nicht mehr gefühlt werden konnte. Die Haut war gespannt, livid marmoriert und kühl anzufühlen. Durch intraarterielle Injektion von 40 cm³ Novokain 1 % in die A. femoralis konnte der Spasmus so weit gelöst werden, dass der Dorsalispuls wieder fühlbar wurde, die livide Verfärbung etwas nachliess und die Haut sich warm anfühlen liess. Gleichtags wurden 3mal 3 Ampullen Thrombocid verabreicht. Gegen Abend war ein derber, schmerzhafter Strang der rechten Vena femoralis entlang tastbar.

Am 9. Tag stieg die Temperatur auf 39° abends; der Zustand des rechten Beines war unverändert.

Während der nächsten vier Tage erhielt der Patient täglich 3mal 2 Ampullen Thrombocid. Schwellung und Schmerzhaftigkeit des rechten Beines gingen nur langsam zurück, und die Temperatur erreichte am 15. Tag post operationem, d. h. 7 Tage nach Behandlungsbeginn, wieder normale Werte. Mit 0,45 g Tromexan pro Tag wurde die Prothrombinkonzentration dauernd unter 50 % gehalten. In der Folge blieb der Patient afebril, so dass er, nachdem die Schwellung restlos verschwunden war, Ende der 3. Woche aufstehen konnte.

1		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2		3x3	3x3	3x2	3x2	3x2	3x2				
3					0.3	0.3		0.45	0.45	0.45	0.45

1. Behandlungstage 2. Thrombocid 3. Tromexan

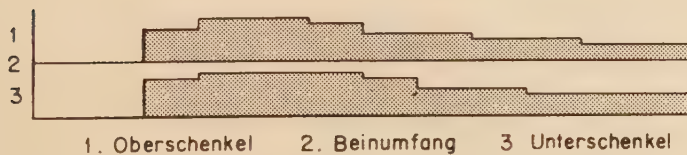
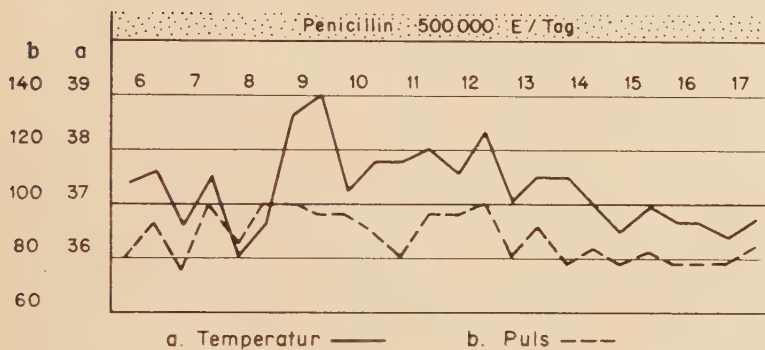


Fig. 4.

Von Lungenembolien wurden insgesamt 11 Patienten befallen, 9 Männer und 2 Frauen.

Davon hatten 7 das 50. Altersjahr überschritten und wiesen einen durch das EKG verifizierten Myokardschaden auf.

4 Embolien gingen von einer blanden Fernthrombose, 7 von einer Thrombophlebitis aus.

Zweimal musste Thrombocid nach vorübergehender Unterbrechung nochmals injiziert werden, weil kleinere Rezidivembolien auftraten. Eine allergische Reaktion konnte dabei nicht beobachtet werden.

8 Patienten waren schon im Laufe der 2. Woche beschwerdefrei und konnten aufstehen.

In allen Fällen wurde die kombinierte Thrombocid-Tromexan-Behandlung durchgeführt. Es war jeweils auffallend, wie rasch sich die Patienten vom Insult erholten und schon nach den ersten Injektionen freier durchatmen konnten.

Meistens stieg die Temperatur am 2. Tag stark an, um dann innert weniger Tage lytisch auf normale Werte abzufallen. Im Laufe des letzten Jahres konnten alle mit Thrombocid und Tromexan behandelten Patienten gerettet werden; dies nicht zuletzt deshalb, weil Tromexan immer über die kritische Zeit des ersten Aufstehens hinaus gegeben wurde.

Folgende 2 Fälle mögen die therapeutischen Ergebnisse illustrieren:

1. 62jährige Frau, eingewiesen wegen Blasen-Ca.

Operative Ableitung der Ureteren ins Sigmoid nach Nesbit. Am 11. Tag post operationem gegen Abend ohne vorherige Anzeichen Lungenembolie (rechtes Unterfeld). Mit 40 mg Pendiomid i. v. können die starken, stechenden Schmerzen bei der Atmung innert weniger Minuten behoben werden. Zusätzlich 300 mg Thrombocid.

Am 12. Tag Anstieg der Temperatur auf 38,5°. Immer noch leichte, stechende Schmerzen über dem rechten Unterfeld. 3mal 200 mg Thrombocid.

In den folgenden Tagen gehen die Beschwerden unter langsam absteigender Thrombocidmedikation restlos zurück, bis am 18. Tag auch die Temperatur normale Werte erreicht hat und die Patientin am 21. Tag, also 10 Tage nach Behandlungsbeginn, aufstehen darf.

2. 34jähriger, gesunder, athletischer Mann; eingewiesen wegen doppelseitiger Inguinalhernie.

Am 6. Tag post operationem massiver Lungeninfarkt (rechtes Unterfeld). Die heftigen Atembeschwerden können mit 200 mg

Pendiomid i. v. behoben werden. Gleichentags 2mal 300 mg Thrombocid. Hämorrhagisches Sputum.

In den nächsten 4 Tagen 900—500—400—200 mg Thrombocid und Weiterführen der antikoagulierenden Behandlung mit Tromexan.

Die Atembeschwerden lassen nach 3 Tagen nach. Während 6 Tagen starker Hustenreiz mit langsam abnehmendem hämorrhagischem Sputum.

Am 12. Tag post operationem ist der Patient afebril und beschwerdefrei.

Kann am 16. Tag aufstehen.

Zusammenfassung:

Nach einem kurzen Ueberblick über die formale und kausale Thrombogenese werden die Antikoagulantien Dicumarol, Tromexan, Heparin und Thrombocid besprochen und dabei vor allem auf die heute übliche kombinierte Therapie der rasch wirkenden, fibrinolytischen (Heparin, Thrombocid) mit den thrombostatischen, die Prothrombinbildung hemmenden Antikoagulantien (Dicumarol, Tromexan) hingewiesen. Diese Arbeit beschäftigt sich mit den an der 2. Chirurgischen Abteilung des Bürgerspitals in Basel seit einem Jahr gemachten Erfahrungen mit der kombinierten Thrombocid-Tromexan-Behandlung bei Thrombosen und Embolien, wobei hauptsächlich das Heparinoid Thrombocid auf seine therapeutische Wirksamkeit hin geprüft wurde.

Wenn auch das Beobachtungsmaterial (16 Thrombophlebitiden und 11 Lungenembolien) klein ist, so kommen wir doch zum Schluss, dass Thrombocid in allen Fällen eine rasche und gute Wirkung erzielte und einen wesentlichen Anteil am schnellen Rückgang der thrombophlebitischen und embolischen Erscheinungen hatte.

Der am Anfang unserer Beobachtungsperiode stehende einzige Fall von tödlicher Lungenembolie ist zweifellos auf die nicht konsequent durchgeführte und brüsk abgesetzte antikoagulierende Therapie zurückzuführen.

Wir glauben jedenfalls im synthetisch herstellbaren und deshalb billigeren Thrombocid ein dem Heparin annähernd gleichwertiges Mittel zu besitzen, dessen Wirkung um so stärker ist, je früher die Behandlung akuter Thrombosen und Embolien einsetzt.

Literaturverzeichnis

- Aeschbacher R.: Praxis, Nr. 52, 879 (1947).
Babioch: Langenbecks Arch. Band 263, Heft 7 (1950).
Bauer G.: Am. J. of Nursing, Vol. 47, 1947. — J. A. M. A., 131 Nr. 3, (1946).
Friedrich H. W.: Aertzl. Wschr., Heft 15 (1951).
Fritzsche E. F.: Diss. Zürich 1947.
Gloor F. und Sigg B.: Praxis Nr. 39 (1950).
Halse Th.: S.-Hirzel-Verlag, Zürich, 1950. — Dtsch. med. Wschr., Nr. 44 (1949).
Heusser H.: Dtsch. Ztschr. f. Chir. 210, 1928.
Horn und Borsody: Schweiz. med. Ztschr., Nr. 8 (1948).
Jenny F.: Ztschr. Unf. Med. und Berufskrankh., Nr. 4 (1945).
Johow und Thiess: Der Chirurg, Heft 4 (1951).
Jorpes J. E.: Acta chir. scand., Suppl. 149 (1950). — Annals of Int. Med., Sept. 1947.
von Kaulla K. N.: Urban & Schwarzenberg, Berlin/München, 1949.
Votr. aus der prakt. Chir., 29. Heft. Ferd.-Enke-Verlag, Stuttgart, 1946. — Dtsch. med. Wschr., Nr. 38 (1950).
Koller F.: Aertzl. Monatshefte 381 (1946).
Koller F. und Pedrazzini A.: Schweiz. med. Wschr. 77, 911 (1947).
Lenggenhager K.: Verlag Thieme, Leipzig (1941).
Martin E.: Praxis, Nr. 17, 295 (1947).
Matis, Bauer, Rockstroh: Neue Med. Welt, Nr. 46 (1950).
Merz W. R.: Gynaekologia, Vol. 130, Suppl. (1950).
Naegeli Th.: Praxis, Nr. 20, 454 (1949).
Neuhof H.: Grune & Stratten, New York, 1948.
Ochsner A. et al.: Annals of Surg., Vol. 131 (1950).
Pratt: J. A. M. A. 140, 476 (1949).
Quick A. J.: Practitioner 3, 213 (1951).
Rehn E. und von Kaulla K. N.: Votr. aus der prakt. Chir., 32. Heft, Ferd.-Enke-Verlag, Stuttgart, 1947.
Rieben W. K.: Verlag Benno Schwabe, Basel, 1947.
Ruf, Philipp, Halse: Langenbecks Arch., Band 263, Heft 5/6 1950.
Schreck W.: Münch. Med. Wschr., Nr. 23 (1951).
Simmen A.: Diss. Zürich 1945.
Stutz H.: Diss. Basel 1948.
Zilliaceus H.: Acta med. scand., Suppl. 171, 204 (1946).

